



IL-1 β 'nin Periodontal Hastalıklardaki Etkisi: Moleküler ve Klinik Bir Değerlendirme

IL-1 β 'nin Periodontal Hastalıklardaki Rolü

The Impact of IL-1 β on Periodontal Diseases: A Molecular and Clinical Evaluation

The Role of IL-1 β in Periodontal Diseases

Can AYDIN¹, Müberra DENİZ²

¹ Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Türkiye,

ORCID ID: 0009-0001-3424-4404

² Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Türkiye,

ORCID ID: 0009-0007-6128-9329

Corresponding Author:

Can AYDIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

e-mail: can.aydin@omu.edu.tr



Abstract

Periodontal diseases are complex inflammatory conditions that arise from interactions between pathogenic microorganisms and the host immune system. In this process, IL-1 β represents one of the key pro-inflammatory cytokines that plays a critical role in the initiation, maintenance, and progression of the inflammatory response and tissue destruction. Activated through the NLRP3 inflammasome, IL-1 β contributes substantially to connective tissue degradation and alveolar bone loss by increasing vascular permeability, enhancing neutrophil migration, and stimulating the production of MMPs, PGE2, and RANKL-mediated bone resorption. Elevated IL-1 β levels in the saliva and gingival crevicular fluid of individuals with periodontitis indicate a direct association between this cytokine and disease severity. In addition, polymorphisms within the IL-1 gene cluster are recognized as important genetic determinants influencing individual susceptibility to periodontal disease. In light of these findings, the aim of this review is to comprehensively elucidate the biological characteristics of IL-1 β , its regulatory functions in inflammatory processes, and its role in the onset and progression of periodontal diseases.

Keywords: Inflammation, Interleukin-1 beta, Periodontal diseases.

Özet

Periodontal hastalıklar, patojenler ile konak bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimler sonucunda gelişen kompleks inflamatuvar hastalıklardır. Bu süreçte interlökin-1 beta (IL-1 β), inflamatuvar yanıtın başlaması, sürdürülmesi ve doku yıkımının ilerlemesinde kritik bir rol oynayan başlıca proinflamatuvar sitokinlerden biridir. NLRP3 inflamazomu tarafından aktive edilen IL-1 β ; vasküler permeabilitenin artması, nötrofil göçünün hızlanması, MMP ve PGE2 üretiminin artması ve RANKL aracılı kemik rezorpsiyonunun uyarılması gibi mekanizmalarla periodontal dokularda hem bağ dokusu yıkımı hem de alveoler kemik kaybını önemli ölçüde arttırmaktadır. Periodontitisli bireylerde tükürük ve dişeti oluğu sıvısında IL-1 β seviyelerinin yükselmiş olması, bu sitokinin hastalığın şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca interlökin-1 (IL-1) gen bölgesindeki polimorfizmler, bireylerin periodontal hastalığa yatkınlığını etkileyen önemli genetik belirleyiciler arasındadır. Tüm bu bulgular ışığında bu derlemenin amacı, IL-1 β 'nin biyolojik özelliklerini, inflamatuvar süreçlerdeki düzenleyici etkilerini ve periodontal hastalıkların gelişimi ile ilerlemesinde oynadığı rolü kapsamlı bir şekilde ortaya koymaktır.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, İnterlökin-1 beta, Periodontal hastalıklar.



OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Periodontal hastalıkların başlangıcı, subgingival biyofilmin oluşmasıyla ilişkilidir. Zaman içerisinde mikroorganizmaların çoğalmasıyla dental plak daha karmaşık bir yapı kazanmaktadır. Bu mikroorganizmalar hidrojen sülfür, proteazlar ve amonyak gibi periodontal dokulara zarar veren çeşitli bileşenler üretmekte ve konak bağışıklık yanıtını aktive etmektedir (1,2). Ancak her ne kadar periodontal patojen mikroorganizmalar hastalığın başlatılmasında önemli olsa da, hastalığın ilerlemesi esas olarak bu mikroorganizmalar ile konak bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimler tarafından şekillenmektedir (3).

Periodontal dokuların savunmasında hem doğal bağışıklık sistemi hem de kazanılmış immün yanıt rol oynamaktadır. Bu sistemlerin temel görevi, hastalığa neden olan mikrobiyal etkenleri ortadan kaldırarak periodontal dokuların bütünlüğünü korumaktır (4). Periodontal patojenlere karşı ilk savunma hattı; nötrofiller, antikorlar ve kompleman sisteminin oluşturduğu dengeden meydana gelmektedir. Mikroorganizmaların ürettiği toksinler, lipopolisakaritler (LPS) ve çeşitli enzimler immün yanıtı ve inflamatuvar süreci uyararak doku yıkımını başlatmaktadır (5).

Ayrıca birleşim epiteli tarafından IL-1, PGE2 ve MMP gibi proinflamatuvar mediyatörler salınması lokal inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (6). Ek olarak TNF- α , PGE2 ve histamin gibi vazoaktif maddeler endotel hücreleri uyararak damar permeabilitesini arttırmaktadır (7). Böylece nötrofiller damar dışına çıkıp bağ dokusuna ilerleyerek subgingival plak ile dokular arasında koruyucu bir bariyer oluşturmaktadır. Dokuya ulaşan nötrofillerden salınan kollajenaz, katepsin G, elastaz, reaktif oksijen ürünleri ve plazmin de lokal doku yıkımına katkı sağlamaktadır (8,9).

Akut inflamatuvar süreç kontrol altına alınamazsa, bakteriyel antijenler makrofajlar, dendritik hücreler ve lenfositler aracılığıyla kazanılmış bağışıklık sistemine sunulmaktadır (10). Bu antijenlerle uyarılan makrofajlar aktif hale gelmekte ve MMP, PGE2, IFN- γ , TNF- α , TGF- β , interlökin-1 alfa (IL-1 α), IL-1 β , interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), interlökin-12 (IL-12) ve interlökin-15 (IL-15) gibi çok sayıda mediyatör salgılayarak inflamasyonu şiddetlendirmektedir (11, 12). Aktive makrofajlar ayrıca CD4+ T lenfositlerini uyarmaktadır. Uyarılmış T hücreleri monosit kemotaktik protein (MCP) ve makrofaj inflamatuvar protein (MIP) gibi kemotaktik moleküller ile interlökin-2 (IL-2), interlökin-3 (IL-3), interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), interlökin-6 (IL-6), IL-10, interlökin-13 (IL-13), interlökin-17 (IL-17), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve interferon gama (IFN- γ) gibi çeşitli sitokinleri salgılamaktadır (13). Th1 hücreleri TNF- α , IL-12, IL-1, IL-2 ve IFN- γ üretimiyle hücrel immün yanıtı başlatırken; Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinlerle humoral yanıtı düzenlemektedir. B lenfositleri ise plazma hücrelerine farklılaşarak antikor üretimine katkıda bulunmaktadır (14).



Enflame periodontal dokularda makrofajlar, LPS ile karşılaştıklarında daha aktif hale gelmekte ve fibroblastlar, nötrofiller, endotel hücreler ve osteoblastlar gibi çeşitli hücrelerden salınan IL-1 β , IL-6, prostaglandin E2 (PGE2) ve TNF- α gibi sitokinler aracılığıyla alveoler kemik yıkımını arttırmaktadır (15). Lokal immün yanıt inflamasyonu sınırlayamazsa, konak hücrelerinden salınan MMP'ler ve kemik rezorpsiyonunu düzenleyen moleküller periodontal dokuların yıkımına yol açmaktadır. Bunun sonucunda birleşim epitel apikal yönde yer değiştirmekte, sulkus derinliği artmakta ve inflamasyonla birlikte bakteriyel kolonizasyon daha da yoğunlaşmaktadır (16).

Bu bilgiler ışığında, periodontal hastalıkların yalnızca mikrobiyal yükü açıklanamayacak kadar karmaşık olduğu, konak bağışıklık yanıtının hastalığın şiddetini ve ilerleyişini belirleyen temel unsur olduğu açıkça görülmektedir. İnflamatuar süreçte yer alan hücre ve moleküler mekanizmalar, özellikle de IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin rolü, periodontal dokulardaki yıkımın biyolojik temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu derlemede IL-1 β 'nin biyolojik özellikleri, immün ve inflamatuvar yanıt üzerindeki düzenleyici etkileri, periodontal dokularda doku yıkımını nasıl yönlendirdiği ve hastalığın klinik seyriyle olan ilişkisi ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

IL-1 Sitokin Ailesinin Fonksiyonel Özellikleri

IL-1, inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli roller üstlenen bir sitokindir. Hem immün hücreler hem de inflamatuvar süreçlerde görev alan diğer hücreler üzerinde lokal ve sistemik etkiler oluşturmaktadır. Monositler, makrofajlar, B lenfositleri, doğal killer hücreleri (NK), dendritik hücreler ve epitel hücreleri tarafından sentezlenen IL-1 molekülü, çeşitli hedef hücre ve dokular üzerinde geniş biyolojik aktiviteler sergilemektedir (17).

Bu sitokin, sistemik olarak ağrı hassasiyetinin artması, ateş yanıtının oluşması, vazodilatasyon ve hipotansiyon gibi çeşitli lokal ve sistemik reaksiyonları tetiklemektedir. Ayrıca endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak immün ve inflamatuvar hücrelerin dokuya göçünü kolaylaştırmaktadır. Bu mekanizmalar aracılığıyla inflamasyonun akut fazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (18).

Enflamatuar süreçlerde IL-1 aynı zamanda CD4+ T lenfositlerinin çoğalmasını uyarmaktadır. T lenfositlerinden IL-2 ve çeşitli kemotaktik faktörlerin salınımını arttırmakta ve B lenfositlerinin proliferasyon ve maturasyonunu desteklemektedir (19). Bunun yanı sıra, inflamatuvar mediyatörlerin regülasyonundan osteoklast aktivitesinin artırılmasına ve MMP'lerin uyarılmasına kadar uzanan geniş etkileri vardır (20).

IL-1 sitokin ailesi, IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki temel form içermektedir. Her iki form da belirgin şekilde proinflamatuvar özellik taşımaktadır (21). Bu iki form içerisinde IL-1 β , hemen hemen tüm doku ve organlarda inflamatuvar yanıtın başlamasında görev alan en güçlü proinflamatuvar



mediyatörlerden biri olarak kabul edilmektedir ve inflamasyon, doku hasarı veya immün reaksiyonlar sırasında üretimi artış göstermektedir (22).

IL-1 β Metabolizması ve Görevleri

IL-1 β sentezi, inflamazom aktivasyonuna bağlı olarak ilerleyen iki basamaklı bir süreçtir. Pro-IL-1 β 'nin IL-1 β formuna dönüştürülebilmesi için NLRP3 inflamazomunun aktive olması ve pro-kaspaz-1'in aktif kaspaz-1'e çevrilmesi gerekmektedir. Aktive olan kaspaz-1, pro-IL-1 β 'yi parçalayarak biyolojik olarak aktif IL-1 β formuna dönüştürmektedir. Toll like reseptörlerin (TLR) uyarılması, nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) sinyal yolu üzerinden NLRP3 ekspresyonunu artırarak sürecin ilk aşamasını başlatmaktadır. NLRP3'ün aktif hale gelebilmesi için ise hücre membranındaki iyonotropik P2X7 reseptörlerinin ATP tarafından uyarılması ve buna bağlı olarak K⁺ iyonlarının hücre içine girişinin gerçekleşmesi gerekmektedir.

P2X7 reseptörleri, ATP ve türevlerine duyarlı pürinerjik P2 reseptör ailesinin bir üyesidir. K⁺ girişinin ardından inaktif NLRP3 kompleksi, aktif bir inflamatuvar platform olan NLRP3 inflamazomuna dönüşmektedir. NLRP3'ün P2X7 aracılığıyla aktive edilmesini takiben, adaptor protein ASC bir köprü görevi görerek pro-kaspaz-1'i NLRP3'e bağlamaktadır. ASC proteininin pirin bölgesi NLRP3 ile, CARD bölgesi ise pro-kaspaz-1 ile etkileşerek kaspaz-1 aktivasyonunu sağlamaktadır. Böylece IL-1 β üretim süreci başlamaktadır. (23, 24).

IL-1 β , bilinen bir sinyal peptidine sahip olmadığı için klasik sekretuar proteinlerden değildir. Bu sitokin hücre dışına taşınmasında görev alan alternatif salınım yollarının varlığı bilinmekle birlikte, bu mekanizmalar hâlen tam olarak açıklanamamıştır (25).

IL-1 ailesinde yer alan iki temel sitokin, IL-1 α ve IL-1 β , biyolojik etkileri açısından büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Bu ailede tanımlanan bir diğer üye olan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), IL-1'in reseptörlerine bağlanarak etkilerini kompetitif olarak engellemektedir. IL-1 α ve IL-1 β güçlü proinflamatuvar özelliklere sahipken, IL-1ra bu yanıtı düzenleyici ve baskılayıcı bir rol oynamaktadır (26).

IL-1 β ; T lenfosit aktivasyonu ve lenfokin üretiminin artırılması, B lenfosit proliferasyonu ve antikor sentezinin desteklenmesi, fibroblast proliferasyonunun uyarılması, monosit ve fibroblast kaynaklı PGE2 salınımının artışı ve MMP üretiminin artırılması gibi pek çok biyolojik etki göstermektedir (27). Ayrıca nötrofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu arttırmaktadır. Ek olarak osteoklast farklılaşmasını uyararak kemik rezorpsiyonunu arttırmakta ve endotel hücrelerinin fonksiyonlarını etkilemektedir (28).

IL-1 β 'nin sistemik hastalıklara etkisi olarak; romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve tip 1 diyabet gibi otoimmün süreçlerde olduğu gibi, ateroskleroz, kronik kalp yetmezliği ve tip 2 diyabet gibi metabolik sendromla ilişkili hastalıkların patogenezinde de önemli rol oynamaktadır (29).



IL-1 β'nin Periodontal Hastalıktaki Rolü

IL-1 gen bölgesinde görülen polimorfizmler, periodontitis ile ilişkili çalışmalarda en çok araştırılan genetik varyasyonlar arasında yer almaktadır. IL-1 ailesinin biyolojik açıdan en etkili üyeleri IL-1α ve IL-1β'dir (30). Periodontal dokularda baskın olarak bulunan formu ise IL-1β'dir (31). Bu sitokin, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde merkezi bir konuma sahip olup hücresel proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz gibi süreçlerde görev almaktadır. Ayrıca periodontitisin patofizyolojisinde önemli roller üstlenmektedir (32).

IL-1β'nin salınımından esas olarak makrofajlar ve dendritik hücreler sorumlu olsa da, periodontal dokularda yer alan gingival bağ dokusu hücreleri, fibroblastlar ve osteoblastlar tarafından da üretilmektedir (33). Ayrıca bağ dokusu fibroblastları, IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinler salgılayarak periodontal hastalıklarda patojenlere karşı geliştirilen immün yanıtın önemli bir bileşenini oluşturmaktadır (34). Bu tür sitokinler, özellikle periodontitiste, enflamatuvar süreçlerin ve immün yanıtların yönlendirilmesinde belirleyici rol oynamaktadır (35).

Periodontitiste enflamasyon odaklarında artan IL-1β düzeyleri damar geçirgenliğini artırarak lokal kan akışını hızlandırmakta, lökositlerin bölgeye göçünü kolaylaştırmakta ve yoğun nötrofil infiltrasyonuna yol açmaktadır. Ayrıca güçlü bir kemik rezorpsiyonu uyarıcısıdır ve bu nedenle periodontitisin en kritik mediyatörlerinden biri kabul edilmektedir. Kemik dokusu üzerinde osteoblast ve stromal hücreler üzerinde etki ederek RANKL ekspresyonunu arttırmaktadır. Aynı zamanda osteoprotegerin (OPG) düzeylerini değiştirerek alveoler kemik yıkımına katkı sağlamaktadır (36). Periodontal dokularda yükselen IL-1β seviyeleri enflamatuvar tepkilerin şiddetini artırmakta, bu da hem kemik kaybını hızlandırmakta hem de hastalığın daha ileri evrelere ilerlemesine neden olmaktadır (37). Ayrıca bu sitokin periodontal bağ dokusunda, MMP aktivitesini artırarak bağ dokusu yıkımını tetiklemekte ve periodontal destek dokularda geri dönüşü olmayan hasarlara yol açmaktadır (38). PGE2 üretimini artırarak inflamasyonu daha da arttırmakta, bu durumun bağ dokusunda ek yıkıma neden olduğu bildirilmektedir. Periodontal inflamasyon sırasında IL-1β'ye yanıt olarak fibroblast kökenli IL-6 ve IL-8 üretiminde artış olduğu da gösterilmiştir (39). IL-6 T hücre proliferasyonunu ve B hücre farklılaşmasını uyarmakta, kemik rezorpsiyonunu indüklemekte ve IL-1β ile sinerjik bir etki göstermektedir (40). IL-8 ise nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü hızlandıran temel kemokinlerden biridir ve IL-1β tarafından güçlü şekilde indüklenmektedir. Bu süreç periodontal dokularda daha fazla inflamatuvar hücre birikimine ve sonuç olarak daha fazla doku yıkımına yol açmaktadır.

Ek olarak IL-1β, TNF-α ile birlikte periodontal hastalıkların immünopatolojisinde kilit rol oynamaktadır. Bu iki sitokin endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin üretimini arttırmakta ve inflamasyon bölgesine lökosit göçünü düzenleyen kemokinlerin sentezini desteklemektedir (41). Böylece inflamasyonun şiddeti artmakta ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi devam etmektedir (42).



Periodontitisli bireylerde hem tükürükte hem de dişeti oluğu sıvısı IL-1 β düzeylerinin arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Klinik olarak daha derin periodontal cepleri olan ve sondalamada kanaması fazla olan hastalarda dişeti oluğu sıvısı içindeki IL-1 β seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği rapor edilmiştir (43). IL-1 β genindeki polimorfizmler de periodontal hastalık riskinin artması ve hastalığın ilerleme hızının yükselmesiyle ilişkili bulunmuştur (44). Çok sayıda çalışma, IL-1 β 'nin periodontisteki etkilerinin doku içi konsantrasyonunun artmasıyla paralel şekilde güçlendiğini ortaya koymuştur. Bu kapsamda, periodontitisli bireylerin tükürük ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinde sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek IL-1 β düzeyleri saptanmıştır (35).

Sonuç olarak IL-1 β , periodontitisin gelişiminde ve ilerlemesinde kritik rol oynayan bir mediyatördür. Bu nedenle yapılacak tedavilerde IL-1 β 'nin hedef alınması, inflamatuvar yanıtların kontrol altına alınmasında ve periodontal hastalıkların tedavisinde önemli bir terapötik yaklaşım olabilmektedir. Özellikle IL-1 β 'yi inhibe etmeye yönelik anti-inflamatuvar stratejilerin periodontal tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği düşünülmektedir (45).

SUMMARY / SONUÇ

IL-1 β , periodontal hastalıkların patogeneğinde merkezi konuma sahip güçlü bir proinflamatuvar mediyatördür. Konak yanıtının düzenlenmesinde, bağ dokusu ve kemik yıkımının hızlanmasında, inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçünün artırılmasında ve RANKL aracılı kemik rezorpsiyonunun uyarılmasında kritik roller üstlenmektedir. Periodontitisli bireylerde hem dokularda hem de dişeti oluğu sıvısında IL-1 β düzeylerinin belirgin şekilde yükselmesi, bu sitokinin hastalığın şiddeti ve ilerleme hızı ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca IL-1 gen bölgesindeki polimorfizmler, bireylerin periodontal hastalığa yatkınlığını etkileyen önemli genetik faktörler arasında yer almaktadır. Tüm bu bulgular, IL-1 β 'nin yalnızca patolojik süreçlerin sonucu değil, aynı zamanda hastalığın ilerlemesini belirleyen temel bir tetikleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle IL-1 β 'nin biyolojik aktivitesinin modülasyonu, periodontal inflamasyonun kontrol altına alınmasında ve doku yıkımının azaltılmasında önemli bir terapötik hedef olarak değerlendirilmektedir.

REFERENCES / REFERANSLAR

1. Socransky SS, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent Jr R. Microbial complexes in subgingival plaque. Journal of clinical periodontology. 1998;25(2):134-44.



2. Balashova N, Dhingra A, Boesze-Battaglia K, Lally ET. Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin induces cytosol acidification in LFA-1 expressing immune cells. *Molecular oral microbiology*. 2016;31(1):106-14.
3. Song B, Zhang Y, Chen L, Zhou T, Huang W, Zhou X, Shao L. The role of Toll-like receptors in periodontitis. *Oral Diseases*. 2017;23(2):168-80.
4. Genco RJ, Slots J. Host responses in periodontal diseases. *Journal of dental research*. 1984;63(3):441-51.
5. Listgarten MA. Nature of periodontal diseases: pathogenic mechanisms. *Journal of periodontal research*. 1987;22(3).
6. Waldrop TC, Anderson DC, Hallmon WW, Schmalstieg FC, Jacobs RL. Periodontal Manifestations of the Heritable Mac-1, LFA-1, Deficiency Syndrome: Clinical, Histopathologic and Molecular Characteristics. *Journal of periodontology*. 1987;58(6):400-16.
7. RC P. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res*. 1991;26:230-42.
8. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):54-78.
9. Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *Journal of periodontology*. 2003;74(1):66-75.
10. Ebersole JL, Dawson III DR, Morford LA, Peyyala R, Miller CS, González OA. Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontology 2000*. 2013;62(1):163-202.
11. Alexander M, Damoulis P. The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Current opinion in periodontology*. 1994:39-53.
12. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *Journal of dental research*. 2010;89(12):1349-63.
13. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gürkan C, Sorsa T, Konttinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *Journal of dental research*. 2007;86(4):347-51.
14. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):33-53.
15. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of periodontology*. 1998;3(1):108-20.
16. Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontology 2000*. 1997;14(1):158-72.
17. Jensen LE. Targeting the IL-1 family members in skin inflammation. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*. 2010;11(11):1211.
18. Contassot E, Beer H-D, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss medical weekly*. 2012;142(2122):w13590-w.



19. Hill A, Redmond H, Croke D, Grace P, Bouchier-Hayes D. Cytokines in tumour therapy. *British journal of surgery*. 1992;79(10):990-7.
20. Petropoulos G, McKay IJ, Hughes FJ. The association between neutrophil numbers and interleukin-1 α concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 2004;31(5):390-5.
21. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. 1996.
22. Dinarello CA. The biological properties of interleukin-1. *European cytokine network*. 1994;5(6):517-31.
23. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain, behavior, and immunity*. 2013;31:105-14.
24. Harris J. Autophagy and cytokines. *Cytokine*. 2011;56(2):140-4.
25. Piccioli P, Rubartelli A, editors. The secretion of IL-1 β and options for release. *Seminars in immunology*; 2013: Elsevier.
26. Yazdi AS, Ghoreschi K. The interleukin-1 family. Regulation of cytokine gene expression in immunity and diseases. 2016:21-9.
27. Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE, Tsurumachi T. Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 beta. *The Journal of Immunology*. 1985;135(4):2562-8.
28. Sauder DN, Mounessa NL, Katz SI, Dinarello CA, Gallin J. Chemotactic cytokines: the role of leukocytic pyrogen and epidermal cell thymocyte-activating factor in neutrophil chemotaxis. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 1984;132(2):828-32.
29. Maedler K, Dharmadhikari G, Schumann DM, Størling J. Interleukin-1 beta targeted therapy for type 2 diabetes. *Expert opinion on biological therapy*. 2009;9(9):1177-88.
30. da Silva FRP, dos Santos Pessoa L, Shin JI, Alves EHP, Koga RS, Smith CV, et al. Polymorphisms in the interleukin genes and chronic periodontitis: A field synopsis and reevaluation by Bayesian approaches. *Cytokine*. 2021;138:155361.
31. Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K. Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingiva and IL-1 activity in gingival crevicular fluid. *Journal of periodontal research*. 1993;28(1):35-42.
32. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 β , -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *Journal of periodontology*. 2000;71(10):1535-45.
33. Liu Y-CG, Lerner UH, Teng Y-TA. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontology 2000*. 2010;52(1).
34. Bostanci N, Meier A, Guggenheim B, Belibasakis GN. Regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasome gene expression levels in gingival fibroblasts by oral biofilms. *Cellular immunology*. 2011;270(1):88-93.
35. Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, interleukin-1 β and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chin J Dent Res*. 2017;20(1):43-51.



36. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine reviews*. 1999;20(3):345-57.
37. Gomes FIF, Aragão MGB, Barbosa FCB, Bezerra MM, Pinto VdPT, Chaves HV. Inflammatory cytokines interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α -novel biomarkers for the detection of periodontal diseases: a literature review. *Journal of oral & maxillofacial research*. 2016;7(2):e2.
38. Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, Tanzer M, Zukor DJ, Antoniou J, et al. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor α in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(1):128-35.
39. Bhawal UK, Lee H-J, Arikawa K, Shimosaka M, Suzuki M, Toyama T, et al. Micromolar sodium fluoride mediates anti-osteoclastogenesis in *Porphyromonas gingivalis*-induced alveolar bone loss. *International Journal of Oral Science*. 2015;7(4):242-9.
40. Beagley K, Eldridge J, Lee F, Kiyono H, Everson M, Koopman W, et al. Interleukins and IgA synthesis. Human and murine interleukin 6 induce high rate IgA secretion in IgA-committed B cells. *The Journal of experimental medicine*. 1989;169(6):2133-48.
41. Ding C, Ji X, Chen X, Xu Y, Zhong L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(8):748-59.
42. Finoti LS, Nepomuceno R, Pigossi SC, Corbi SC, Secolin R, Scarel-Caminaga RM. Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(22):e6932.
43. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, Giannobile WV. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41(2):113-20.
44. McDevitt MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, Di Giovine FS, Timms J, et al. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *Journal of periodontology*. 2000;71(2):156-63.
45. Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *International journal of oral science*. 2020;12(1):2.